

**NAU NOM VE U MEDICINSKG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRDU**

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, održanoj dana 13.06.2016. godine, broj 5940/5, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Indeks malignosti u diferencijalnoj dijagnozi ovarijalnih neoplazmi kod žena u premenopauzi i postmenopauzi“**

kandidata dr Aleksandra Risti a, zaposlenogu Ginekološko akušerskoj klinici „Narodni front“ u Beogradu. Mentor je Prof. dr Dejan Filimonovi , redovni profesor, Medicinskog fakultet Univerziteta u Beogradu.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. Dr Milan uki , redovni profesor ginekologije i akušerstva, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu,
2. Prof. Dr Mladenko Vasiljevi , redovni profesor ginekologije i akušerstva, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu,
3. Prof. Dr Slobodan Runi , profesor ginekologije i akušerstva u penziji.

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicinskog fakulteta slede i

**IZVEŠTAJ**

**A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije**

Doktorska disertacija dr Aleksandra Risti a napisana je na ukupno 70 strana i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaklju ci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 11 tabela,i 14 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skra enica koriš enih u tekstu.

U **uvodu** je ukazano na zna aj izu avanja ranog otkrivanja karcinoma jajnika, koji predstavlja vode i uzrok smrtnosti u grupi ginekoloških maligniteta. Navedena je detaljna klasifikacija stadijuma razvoja karcinoma jajnika, epidemiologija, etiopatogeneza i faktori koji mogu uticati na pove anje ili smanjenje rizika od nastanka karcinoma jajnika. Ve ina tumora jajnika kod pacijentkinja su benignog tipa,zbog e a je od izuzetnog zna aja rano dijagnostikovanje ovarijalnih neoplazmi, kako bi se optimizovali na in le enja, smanjili troškovi a pacijentkinje

sa malignim promenama uputile u odgovaraju e ginekološko onkološke centre. Na adekvatan na in je u potpunosti opisana preoperativna primena predikcionih testova, indeksa malignosti (RMI) i algoritma ROMA u diferencijalnoj dijagnozi benignih od malignih tumora jajnika kod pacijentkinja. Tako e je prikazan detaljan osvrt na dosadašnja saznanja vezana za validnost RMI i ROMA, kao i pojedina nih komponenti predikcionih testova, poput ultrazvu ne sonografije i tumor markera karbohidratnog antigena 125 (CA 125) i humanog epididimisnog sekretornog proteina 4 (HE4) u diferencijalnoj dijagnostici adneksalnih masa.

**Ciljevi rada** su precizno definisani i odnose se na izu avanje validnost RMI i ROMA u diferencijalnoj dijagnozi benignih od malignih tumora jajnika kod pacijentkinja u premenopauzi i postmenopauzi. Tako e kao cilj rada navedeno je ispitivanje validnost pojedina nih komponenti predikcionih testova u zavisnosti od menopauzalnog statusa pacijentkinja.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi studiji preseka koja je sprovedena u Ginekološko akušerskoj klinici „Narodni front“. Detaljno su opisani kriterijumi za uklju enje u studiju, kao i kriterijumi za isklju enje iz studije. U studiju su uklju ene pacijentkinje koje su bile podvrgnute operativnom le enju (laparotomija, laparoskopija) tumora adneksalnih masa. Svim pacijentkinjama je ura ena detaljna anamneza (godine starosti, trajanje menopauze, paritet, simptomatologija, koriš enje oralnih kontraceptiva ili hormonske supstitucije). Pacijentkinje kod kojih je prošlo 12 meseci od poslednje menstruacije i žene starije od 50 godina kod kojih je ura ena histerektomija smatralo se da su u menopauzi. Svim pacijentkinjama preoperativno je ura en transvaginalni ultrasonografski pregled na odeljenju ultrazvu ne dijagnostike i odre ene su koncentracije CA 125 i HE 4 u serumu, a potom su izra unavane vrednosti RMI i ROMA. U cilju postavljanja kona ne dijagnoze i odre ivanja stadijuma bolesti odstranjeni adneksalni tumori su analizirani histopatološki. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Eti kog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uklju enja u studiju. Na kraju su predstavljene statisti ke metode (deskriptivna statistika, Kolmogorov-Smirnov test, t-test za dva nezavisna uzorka, jednofaktorska ANOVA, <sup>2</sup> test, Man-Vitni test, analiza ROC krivulja) koriš ene za obradu dobijenih rezultata.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

**Diskusija** je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

**Zaključci** sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Koriš ena literatura sadrži spisak od 130 referenci.

### **B) Kratak opis postignutih rezultata**

Na osnovu histopatoloških nalaza dobijenih nakon analize odstranjeni adneksalni tumora, 116 (75,8 %) pacijentkinja je imalo benigne promene, dok je 37 (24,2 %), pacijentkinja imalo maligne promene jajnika. Na osnovu anamnesti kih podataka uo ena je da su pacijentkinje sa benignim promenama bile statisti ki zna ajno mla e i u premenopauzi od pacijentkinje sa malignim promenama jajnika ( $p < 0,001$ ). Rezultati dobijeni nakon histopatološke analize uzoraka operisanih pacijentkinja ukazuju da su naj eš i tipovi benignih tumora endometrioza i razli iti tipovi cisti, dok su nej eš i tipovi malignih tumora jajnika cystadenocarcinomas seroznog i mucinoznog tipa, kao i endometrioid adenocarcinomas. Pacijentkinje sa malignim promenama imale su statisti ki zna ajno eš e sve komponente UZ skora, kao iultrazvu ni skor 3 u pore enju sa pacijentkinjama kod kojih su detektovane benigne promename. Primenom Man-Vitni test i t-test za dva nezavisna uzorka utvr eno je da su vrednosti RMI i ROMA, kao i koncentracije tumor markera, CA 125 i HE4 u serumu, bile zna ajno ve e kod pacijentkinja sa malignim promenama u pore enju sa pacijentkinjama sa benignim promenama.

Analizom distribucije ispitivanih pacijentkinja dobijen je uvid u broj anu raspodelu po nivou rizika prema razli itim prediktivnim testovima. Pacijentkinje koje su prema izmerenim koncentracijama tumor markera CA 125 i HE4 bile u grupi visokog rizika, zna ajno eš e su imale maligne promene u pore enju sa pacijentkinjama koje su po izmerenim koncentracijama ovih tumor markera pripadale grupi niskog rizika. Pacijentkinje koje su imale vrednost RMI u kategoriji niskog rizika ( $< 25$ ) zna ajno eš e su imale benigne promene, dok je kod pacijentkinja koje su imale vrednost RMI u kategoriji srednjeg rizika ( $25 - 200$ ) tako e je postojala razlika u u estalosti benignih i malignih promena. Pacijentkinje koje su imale vrednost RMI u kategoriji visokog rizika ( $> 200$ ) zna ajno eš e su imale maligne promene. Pacijentkinje koje su prema vrednostima ROMA indeksa bile u grupi visokog rizika zna ajno eš e su imale maligne promene u pore enju sa pacijentkinjama koje su po vrednostima ovog indeksa pripadale grupi niskog rizika.

Na osnovu ROC krivuljara ena je validacija RMI, ROMA i pojedina nih parametara u diferencijalnoj dijagnozi ovarijalnih neoplazmi u ukupnom uzorku i kod premenopauzalnih i postmenopauzalnih pacijentkinja. CA 125 je pokazao dobru prediktivnu vrednost i pravilno klasifikovao 75,5% pacijentkinja u celokupnom uzorku, 73,6% premenopauzalnih i 77,5%

postmenopausalnih pacijentkinja. HE 4 je pravilno klasifikovao 72,8% pacijentkinja u celokupnom uzorku, 59,6% premenopausalnih i 85,9% postmenopausalnih pacijentkinja. RMI je pokazao dobru prediktivnu vrednost i pravilno klasifikovao 85,0% pacijentkinja u celokupnom uzorku, 90,1% premenopausalnih i 77,4% postmenopausalnih pacijentkinja. ROMA indeks je pravilno klasifikovao 84,6% pacijentkinja u celokupnom uzorku, 83,3% premenopausalnih i 86,8% postmenopausalnih pacijentkinja. Senzitivnost RMI, CA 125, HE4, i ROMA kod premenopausalnih pacijentkinja je iznosila 73,7/ 66,4/ 63,3/ 71,7, dok je kod postmenopausalnih pacijentkinja iznosila 77,6/ 62,5/ 66,7/ 78,1. Specifičnost RMI, CA 125, HE4, i ROMA kod premenopausalnih pacijentkinja je iznosila 86,5/ 61,0/ 72,3/ 63,0, dok je kod postmenopausalnih pacijentkinja iznosila 88,9/ 83,3/ 85,0/ 90,9. Korelacione vrednosti RMI i ROMA je statistički značajna (Spearman test) u ukupnom uzorku i kod pre i postmenopausalnih pacijentkinja, što je kod postmenopausalnih ženakorelacija RMI i ROMA je a u poređenju sa premenopausalnim pacijentkinjama.

### **C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

Za optimalan tretman pacijentkinja sa adneksalnim masama najvažnije je diferencijalno dijagnostički odrediti da li se radi o benignom ili invazivnom tumoru jajnika. Dobro sprovedena preoperativna diferencijalna dijagnoza smanjuje broj nepotrebni i skupih radikalnih operativnih zahvata, a pacijentkinjama sa karcinomom jajnika omogućavaju se bolje šanse za izlečenje i preživljavanje kada su ležele u specijalizovanim ginekološko onkološkim centrima (du Bois i sar., 2009; Woo i sar., 2012). U cilju bolje diferencijacije benignih od malignih tumora jajnika, napredak je napravljen i razvijanjem predikcionih testova, kao što su RMI i ROMA. Ova doktorska disertacija zasnovana je na hipotezi da RMI ima bolju prediktivnu vrednost u diferencijalnom dijagnostikovanju benignih od malignih tumora jajnika kod pacijentkinja nego pojedinačni parametri i primena ROMA, kao i da je bolja kod postmenopausalnih nego premenopausalnih žena.

Karcinom jajnika se javlja u svim životnim dobima, uključujući i rano detinjstvo i duboku starost, dok incidenca pojave karcinoma jajnika dramatično raste sa godinama života. Incidenca se kreće od 2/100 000 za žene između 20 – 29 godina, do 55/100 000 za žene sa 70 godina starosti (Ferlay i sar., 2010; Siegel i sar., 2013). Naši rezultati takođe su u saglasnosti sa ovim statistikama, jer je pokazano da su pacijentkinje kod kojih je dijagnostikovano postojanje malignih promena jajnika bile statistički značajno starije u poređenju sa pacijentkinjama sa benignim promenama jajnika. Takođe je pokazano da pacijentkinje koje su imale maligne karcinome češće su u postmenopauzi. Najznačajniji i najviše korišćen

biohemijski tumor marker u ranom otkrivanju karcinoma jajnika je CA 125 (Skates i sar., 2011; Dodge i sar., 2012). Preko 83% žena obolelih od epitelnih karcinoma jajnika u momentu dijagnostike oboljenja ima povišene vrednosti CA 125, pri čemu je gornja granica normalnih vrednosti CA 125 u serumu 35 U/ml. Naši rezultati pokazuju da je koncentracija CA 125 u serumu značajno viša kod pacijentkinja sa malignim promenama, u poređenju sa koncentracijama CA 125 izmerenim u serumu pacijentkinja sa benignim adneksalnim masama, što je u skladu sa literaturnim podacima. Drugi važan tumor marker koji pokazuje klinički značaj u dijagnostikovanju karcinoma jajnika je HE4 (Hellstrom i sar., 2003; Drapkin i sar., 2005). Naši rezultati ukazuju da je koncentracija HE4 u serumu statistički značajno viša kod pacijentkinja sa malignim promenama, u poređenju sa pacijentkinja sa benignim adneksalnim masama. Rezultati meta analize su pokazali identičnu senzitivnost HE4 i CA 125 od 79% u diferencijaciji karcinoma jajnika u odnosu na benigne tumore jajnika, dok je specifičnost HE4 (93%) znatno veća u poređenju sa CA 125 (78%), na šta ukazuju i naši rezultati.

U cilju unapređenja preoperativne procene adneksalnih masa Jakobs i sar. (1990) su kreirali RMI, čiji je glavni cilj bio da se žene sa invazivnim karcinomom jajnika upućuju u ginekološko onkološke centre, kako bi im se povećale šanse za preživljavanje. Međutim iako se RMI pokazao kao pouzdan metod u predikciji malignih promena jajnika, lažno pozitivni i lažno negativni rezultati ukazuju na značaj ispitivanja validnosti primene RMI. Brojne studije su potvrdile efikasnost RMI u dijagnostikovanju karcinoma jajnika, kao i da je to jednostavan, ekonomičan i pouzdanog skrining test (Andersen i sar., 2003; Enakpene i sar., 2009; van den Akker i sar., 2010; Terzic i sar., 2013; Abdulrahman i sar., 2014; Richards i sar., 2015). U cilju ispitivanja efikasnosti RMI, različite cutoff vrednosti su prethodno testirane i većina autora ukazuju na to da vrednosti RMI od 200 i 250 daju najbolje rezultate u određivanju malignih adneksalnih masa. Kao i većina prethodnih studija, rezultati ove doktorske disertacije ukazuju da vrednost RMI iznad 200 je optimalan za preoperativno razlikovanje benignih od malignih tumora. Iako vrednost RMI iznad 200 pokazuje najbolje rezultate, svaki nalaz RMI više od 150, posebno kod pacijentkinja u menopauzi treba razmotriti za dalje dijagnostičke procene. Mur i sar. (Moore i sar., 2009) razvili novi predikcioni test ROMA (engl. Risk Of Malignancy Algorithm) koji uzima u obzir koncentracije CA 125 i HE4 u serumu, zajedno sa menopausalnim statusom. Pacijentkinje se na osnovu ROMA klasifikuju u grupe sa niskim i visokim rizikom za karcinom jajnika sa specifičnošću od 75% i senzitivnošću od 92,3% za postmenopausalne pacijente, a specifičnost i senzitivnost od 74,8% i 76,5% za premenopausalne pacijente (Moore i sar., 2009). Rezultati studije Moor i sar. su pokazali da

je ROMA u postmenopauzalnoj grupi pacijentkinja ima senzitivnost 92,3 %, a specifičnost 75,0 %, dok je kod premenopauzalnih pacijentkinja dobijena senzitivnost 76,5%, a specifičnost 74,8% 109, kao i da je mnogo efikasniji u predikciji epitelnog karcinoma jajnika u poređenju sa vrednostima oba tumor markera kada se koriste samostalno (Moore i sar., 2009). Munoz i sar. su određivali dijagnostički značaj CA 125, HE4 i ROMA indeksa u diferencijaciji malignih od benignih promena jajnika i pokazali da je ROMA indeks imao najbolju senzitivnost (93,1%), specifičnost (90,7%). Naši rezultati takođe pokazuju da pacijentkinje koje su prema vrednostima ROMA indeksa bile u grupi visokog rizika značajno više su imale maligne promene nego pacijentkinje koje su po vrednostima ovog indeksa pripadale grupi niskog rizika. Iako su brojne publikacije potvrdile korisnost regresionog modela RMI i ROMA, druge studije koje su koristile različite algoritme to nisu pokazale što ukazuje da buduće studije moraju dodatno da ispituju efikasnost primene ove metode.

#### **D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije**

Aleksandar Risti, Dejan Filimonovi, Olivera Džatić-Smijkovi, Dejan Dimitrijević, Radomir Anić, Slađana Mihajlović, Daniela Ardali, Ljubomir Srbinić, Milan Ukić. **Risk of malignancy index in discrimination between benign and malignant adnexal masses.** European Journal of Gynaecological Oncology, 2016 (prihvata za štampu).

#### **E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Doktorska disertacija „Indeks malignosti u diferencijalnoj dijagnozi ovarijalnih neoplazmi kod žena u premenopauzi i postmenopauzi“ dr Aleksandra Ristića, predstavlja originalni naučni doprinos u validaciji RMI i ROMA, kao i pojedinačnih parametara ovih predikcionih testova u diferencijalnoj dijagnozi benignih od malignih tumora jajnika kod pacijentkinja u premenopauzi i postmenopauzi. Statističkom obradom dobijenih rezultata pokazano je da je RMI pouzdan metod u diferencijalnoj dijagnozi benignih od malignih tumora jajnika kod pacijentkinja u premenopauzi i postmenopauzi, ali treba imati u vidu da je RMI samo dijagnostička metoda, kao i da ne može predvideti karcinom jajnika u svim slučajevima. Takođe da prilikom dijagnostikovanja uvek treba uzeti u obzir karakteristike stanovništva kao i prisustvo porodične ili medicinske istorije maligniteta, čak i ako je vrednost RMI niska. Utvrđeno je da optimalna granica vrednosti RMI od 200 obezbeđuje visoku osetljivost i specifičnost, za preoperativnu trijažu pacijentkinja sa adneksalnim masama, kao i da RMI pokazuje veću senzitivnost i specifičnost kod postmenopauzalnih pacijentkinja u poređenju sa premenopauzalnim pacijentkinjama. RMI u ukupnoj populaciji, kao i kod premenopauzalnih

pacijentkinja pokazuje ve u senzitivnost i specifi nost u pore enju sa ROMA i pojedina nim parametrima, dok kod postmenopauzalnih pacijentkinja RMI ima manju senzitivnost i specifi nost u pore enju sa ROMA.

Komisija smatra da je doktorska disertacija Aleksandra Risti anapisana u skladu sa obrazloženjem navedenim u prijavi teme i da je ura ena prema svim principima nau nog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, nau ni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistemati no prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovaraju i zaklju ci.

Imaju iuvidusvenaprednavedeno,

kaoidajedeopomenutihistraživanjainkorporiranupublikacijume unarodnogzna aja, Komisija predlaže Nau nom ve u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Aleksandra Risti a i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 24.06.2016.

lanovi Komisije:

Prof. Dr Milan uki

---

Prof. Dr Mladenko Vasiljevi

---

Prof. Dr Slobodan Runi

---

Mentor:

Prof. dr Dejan Filimonovi

---